

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-311024

(43)Date of publication of application : 15.12.1989

(51)Int.Cl. A61K 31/55
A61K 9/00

(21)Application number : 01-099031 (71)Applicant : ASTA PHARMA AG

(22)Date of filing : 20.04.1989 (72)Inventor : HETTCHE HELMUT

(30)Priority

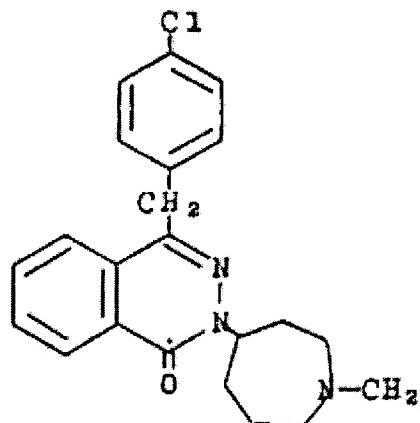
Priority number : 88 3813244 Priority date : 20.04.1988 Priority country : DE

(54) PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING AZELASTINE AND HAVING CONTROLLED RELEASEABILITY OF ACTIVE SUBSTANCE AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject preparation composed of azelastine and a retarding component, having a specific azelastine releasing rate, effective for widely or completely suppressing the sedative side action and free from bitter taste after administration.

CONSTITUTION: This pharmaceutical preparation is composed of 1 pt.wt. of azelastine of the formula [4-(4-chlorobenzyl)-2-(perhydro-1-methylazepin-4-yl)-1-(2 H)phthalazinone] having antiallergic and antihistaminic actions and useful for the prevention of asthma and 0.001-800 pts.wt. of a retarding component and has an azelastine releasing rate of 0.05-5mg/hr measured in an aqueous solution of pH1.0 and/or pH6.8. The preparation contains azelastine in a state coated with the retarding component, bonded to a cation exchange material, mixed with an osmotic active substance and coated with a semipermeable membrane or embedded in a fat or a fat-like substance. The content of azelastine in a prescription is preferably 0.1-50mg for oral administration, 0.1-500mg for parenteral administration and 5-5,000mg for percutaneous administration.



⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑪ 公開特許公報 (A) 平1-311024

⑫ Int. Cl. 4 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 平成1年(1989)12月15日
 A 61 K 31/55 ACF 7375-4C
 9/00 A-7417-4C
 審査請求 未請求 請求項の数 6 (全15頁)

④ 発明の名称 アゼラスチンを含有する調節された作用物質放出性の医薬調製剤及びその製法

② 特願 平1-99031

② 出願 平1(1989)4月20日

優先権主張 ④ 1988年4月20日 ③ 西ドイツ(DE) ④ P3813244.3

⑦ 発明者 ヘルムート・ヘトツヒ ドイツ連邦共和国ディーツエンバツハ・マルチンシュトラーセ 23

エ

⑦ 出願人 アスター・アルマ・ア ドイツ連邦共和国フランクフルト・アム・マイン 1・ヴァクチエンゲゼルシャフト

イスミュラーシュトラーセ 45

ト

⑦ 代理人 弁理士 矢野 敏雄 外1名

明細書

1 発明の名称

アゼラスチンを含有する調節された作用物質放出性の医薬調製剤及びその製法

2 特許請求の範囲

1. 遅延成分の使用下のアゼラスチンを含有する調節された作用物質放出性の医薬調製剤において、アゼラスチン（塩基に関して）1重量部に対して遅延成分0.001～800部であり、かつアゼラスチンはその生理学的に認容性の塩の形で存在してよくかつアゼラスチンの放出速度は1時間当たり0.05～5mgであり、この際、放出速度は±1.0及び/又は±6.8の試験水浴液中で測定される、アゼラスチンを含有する調節された作用物質放出性の医薬調製剤。

2. 作用物質アゼラスチン又はその生理学的に認容性の塩は、場合により調節放出のための他の常用の助一及び添加剤の添加下に、

a) 1種又は数種の遅延成分で被覆されている

か又は

b) 陽イオン交換体に結合されているか又は
c) 1種又は数種の浸透活性の物質と混合され
かつ半透膜で被覆されていてかつ膜に孔があ
けられているか又は

d) 消化脂肪、不消化脂肪もしくは脂肪様物質、
ポリマー又は膨潤物質の群よりなる1種又は
数種の物質中に封入されているか又はこれらの
物質に結合していることを特徴とする、請求項1記載の医薬調製剤。

3. 投薬形は経口適用のためにはアゼラスチン
作用物質0.1～50mg、腸管外適用には0.1
～500mg及び経皮適用には5～5000mg
を含有することを特徴とする、請求項1記載
の医薬調製剤。

4. アゼラスチン（この際アゼラスチンはその
生理学的に認容性の塩の形で存在してよい）
1重量部（塩基に関して）を、遅延成分
0.001～800重量部及び場合により他の
常用の製薬学的助一及び添加剤と共に加工し、

かつアゼラスチン 0.05 ~ 5 mg / 時間の放出速度に調整することを特徴とする、請求項 1 記載のアゼラスチンを含有する調節された作用物質放出性の医薬調製剤の製法。

5. 作用物質アゼラスチン又はその生理学的に認容性の塩を、

- a) 1種又は数種の遮延成分で被覆するか又は
- b) 鹿イオン交換体に結合するか又は
- c) 1種又は数種の透過活性の物質と混合しあつ半透膜で被覆し、この際膜に孔を開けるか又は
- d) 消化脂肪、不消化脂肪もしくは脂肪様物質、ポリマー又は膨潤物質の群よりなる1種又は数種の物質中に封入するか又はこれらの物質に結合させ、この際付加的に前記の作製方法において更に他の常用の助-及び添加剤を共用することもできる、請求項 4 記載の医薬調製剤の製法。

6. 投薬形は経口適用にはアゼラスチン作用物質 0.1 ~ 50 mg、腸管外適用には 0.1 ~ 500 mg

タミン特性を有する（西ドイツ国特許(DE-PB) 第 2164058 号明細書参照）。

アゼラスチンの使用における実験的な欠点の1つは副作用疲労にある。多くの患者は傾眠、昏睡等も報告している。特にアゼラスチンの使用の初日にはこの副作用が発現し、従つて患者による自動車及び機械の操作は不可能であり、並びにこの患者の一般的な注意力は強く減退する。

従つて、副作用疲労を示さないアゼラスチンの投薬形を使用することが極めて望ましくかつ重要な医学的進歩とみなされる。

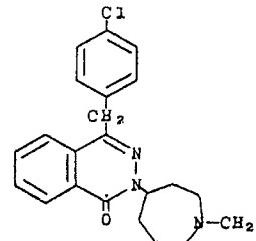
過去においては副作用の除去のために、当該の疲労作用物質及びカフェインよりなる組合せ製剤を開発するような方法を過例行なつた。この際カフェインは作用物質の鎮静化特性を拮抗する課題を有した。この方法はアゼラスチンには適用できない。それというのもアゼラスチン及びカフェインの消去半減時間 $t_{1/2}$ ($t_{1/2}$ は、その時間内で血中における作用物質の血漿濃度が他の作用物質供給なしに一定の出発値からこ

及び経皮適用には 5 ~ 5000 mg を含有する請求項 4 及び / 又は 5 記載の医薬調製剤の製法。

3 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

アゼラスチンは次の構造式：



のフタラジノン-誘導体である。化学名は 4 - (4 - クロルベンジル) - 2 - (ペルヒドロ - 1 - メチルアゼビン - 4 - イル) - 1 - (2 日) フタラジノンである。

[従来の技術]

アゼラスチンは特に喘息予防に使用される。同様にアゼラスチンは抗アレルギー及び抗ヒス

の値の半分まで減少する時間である) は著しく相互に異なるからである：アゼラスチンの $t_{1/2}$ は 20 時間であるがカフェインの $t_{1/2}$ はたつたの 3.5 時間である。従つて、アゼラスチン及びカフェインの同時投与では一定の時間後にカフェインの効果は弱まり、それによつてアゼラスチンの鎮静化効果が再び現われると考えられる。

ところで常法は、投薬形において作用物質カフェインの放出を延長された作用時間となる程に強く遮延することにある。しかしこの方法は、生体内での両作用物質の血中濃度経過が密接して一様になるという困難につながつている。これは放出値における大きな差異のために目下使用されている技術では不可能である。

アゼラスチンは非常に不快な味を有し、従つて例えば特に液状のアゼラスチン調製剤(例えばシロツメ)は患者によつて、特に子供によつて受け入れられないもしくは拒絶される。しかし今や本発明によりその味が著しく改善されて

いるアゼラスチン調製剤が同様に可能である。
〔発明が解決しようとする課題〕

本発明の課題は、作用物質アゼラスチンを有する医薬調製剤及びその製法を提供することであり、この際アゼラスチンの鎮静化副作用は、広汎にもしくは全く抑制されている。

〔課題を解決するための手段〕

この課題は、常用の助一及び添加剤及び遮延成分を含有する調節された作用物質放出性の医薬調製剤によつて解決され、これでは、作用物質アゼラスチンもしくはその生理学的に認容性の塩は調節されて放出され、塩基に關してアゼラスチン 1 重量部に対して遮延成分 0.001 ~ 800 重量部の量で存在しあつアゼラスチン 0.05 ~ 5 mg、例えば 0.05 mg ~ 3 mg 又は同様に 0.05 mg ~ 1 mg / 時間の放出になることを特徴とする。

1 時間当たり 0.05 ~ 5 mg のアゼラスチンの放出速度の測定は pH 1.0 及び / 又は pH 6.8 の試験水溶液中で測定される。この試験溶液では前記

副作用の疲労なしにアゼラスチンの投薬形を得るためにカフェインの添加（遮延する又是非遮延するか）を必要とせずに、作用物質アゼラスチン自身を遮延させることができ十分であることが意外にも確かめられた。すなわち作用物質アゼラスチンを、長時間に亘つて作用物質を放出する投薬形にする（かつそれで作用物質の「遮延化」を実施する）場合に、この投薬形で治療された人間においては副作用の疲労をもはや認められない。これはアゼラスチンがすでに述べた消去半値時間 20 時間を有する物質であるだけに一層意外である。

従来製薬学的技術においては、例えば最高 10 時間までの短かい半値時間を有する物質にのみ遮延化法を適用して来た。20 時間の半値時間を有する作用物質の遮延化は従来製薬学的科学においては全く過誤と見られる。

意外にもこの投薬形においては、その適用の際に従来認められた苦味が服用後に現われないことがつけたされる。

の pH 値を有する水溶液が重要である。pH 値の調整は酸の添加により又は常用の緩衝液の添加により行なわれる。

アゼラスチンが塩の形で存在する場合には、前記の、塩基に關したアゼラスチン量は塩のより高い分子量により相応して高まる。記載'アゼラスチン'における本発明の明細書中の量記載は、常に塩基に關しあつ塩の存在では高められた分子量に相応して換算されねばならない。

課題は、常用の助一及び添加剤及び遮延成分に作用物質を入れることによる調節された作用物質放出性の医薬調製剤の製法も包含し、これは、調節されて放出すべき作用物質としてアゼラスチンもしくはその生理学的に認容性の塩を塩基に關してアゼラスチン 1 重量部対遮延成分 0.001 ~ 800 重量部の割合で使用しあつアゼラスチン 0.05 ~ 5 mg / 時間の放出速度を調整することを特徴とする。

本発明の有利な実施態様は請求項 2 又は 3 に記載されている。

すなわち本発明の目的は作用物質アゼラスチンもしくはアゼラスチンの生理学的に認容性の塩の調節された放出性の投薬形である。適当な塩は例えば塩化物、酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、エンポン酸塩 (Embonate) である。

本発明のもう 1 つの目的は、作用物質アゼラスチンもしくはアゼラスチンの生理学的に認容性の塩の調節された放出性の投薬形の製法である。

一般に本発明による投薬形から水性媒体、例えば試験 - 又は体液中へのアゼラスチンの放出は 1 時間当たり 0.05 ~ 5 mg である。

投薬形としては、例えば次のものがこれに該当する：遮延錠剤、遮延カプセル剤、丸剤、シロップ、栓込み剤、注射剤、硬膏、水性又は油性懸濁液、油性溶液、顆粒剤、糖衣錠、軟ゼラチンカプセル剤、微小カプセル剤。

本発明による調製剤は次のようにして得ることができる：

1. 生理学的に認容性の陽イオン交換体へのアゼラスチンの結合による。このような陽イオン交換体としては例えば次のものを使用することができます：交換可能な陽子、酸性基： COO^\ominus を有するアクリルー及びメタクリル樹脂、例えばアンバーライト（Amberlite）^⑥ IRP-64、交換可能な Na^+ 、酸性基： SO_3^\ominus を有するポリスチロール樹脂、例えばアンバーライト^⑥ IRP-69。

イオン交換体においては酸性のイオン交換体が重要である。アゼラスチン：イオン交換体の最高比は約1：1であり、最小比は作用物質約1重量部対イオン交換体樹脂800部である。殊に作用物質1重量部に対してイオン交換体1～400重量部、特に極めて有利にイオン交換体1～100重量部を使用する。

アゼラスチンの結合は、アゼラスチン溶液をカラム中のイオン交換体の層を通過させる又はアゼラスチンの溶液中にイオン交換体を懸濁させ、攪拌後に離別しあつ洗浄することによつて

ト；カルボキシメチルセルロース；ポリビニルアセテート；メチルセルロースフタレート、メチルセルローススクシネート、メチルセルロースフタレートスクシネート並びにメチルセルロースフタール酸半エステル；ゼイン；エチルセルロース並びにエチルセルローススクシネート；シェラック；グルテン；エチルカルボキシエチルセルロース；エタクリレート-無水マレイン酸-コポリマー；無水マレイン酸-ビニルメチルエーテル-コポリマー；スチロール-マレイン酸-コポリマー；2-エチル-ヘキシル-アクリレート-無水マレイン酸；クロトン酸-酢酸ビニル-コポリマー；グルタミン酸/グルタミン酸エステル-コポリマー；カルボキシメチルエチルセルロースグリセリンモノオクタノエート；セルロースアセテートスクシネート；ポリアルキヤニン；脂肪、油、蠣、脂肪アルコール；メタクリル酸及びメタクリル酸エステルよりなる陰イオンポリマー（ユードラヤット（Eudragit）^⑥L、ユードラヤット^⑥R）；

行なわれる。負荷したイオン交換体を約50℃までの温度で乾燥させる。殊に、米国特許（U.S.-A.）第4221776号明細書に記載されているように、更に負荷したイオン交換体粒子に被覆を与える。付加的に被覆することの利点は、作用物質の放出率が被覆材料の選択によって変化しあつ影響されることにある。被覆を備えた負荷イオン交換体粒子の乾燥は70℃～90℃の熱気で行なうことができる。

負荷イオン交換体粒子を硬質ゼラチンカプセル中に満たし、又は水及び粘稠剤、糖味料及び安定剤及び貯蔵剤を用いて投薬形として懸濁液を製造することができる。

2. 作用物質粒子、顆粒-又はペレット-粒又はアゼラスチンを含有する錠剤を次の物質よりなる被覆物で被覆すること（この際これらの被覆物質を混合して使用することもできる）：ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又は-アセテートスクシネート；セルロース、澱粉-、並びにポリビニルアセテートフタレー

ト；アンモニウム基の含量の少ないアクリル-及びメタクリル酸エステルよりなるコポリマー（ユードラヤット^⑥R L）、並びにアクリル-及びメタクリル酸エステル及びトリメチルアンモニウムメタクリレートよりなるコポリマー（ユードラヤット^⑥R L）、アクリル酸エチル-及びメタクリル酸メチルエステル70：30よりなるコポリマー（ユードラヤット^⑥N E 30D）、アクリル酸、メタクリル酸並びにそれらのエステルよりなるコポリマー（遊離カルボキシル基対エステル基の比、例えば1：1）（ユードラヤット^⑥L 30D）。

前記の物質は付加的に常用の軟化剤（例えばジブチルセバセート、クエン酸及び酒石酸エステル、グリセリン及びグリセリンエステル、フタール酸エステル及び同様の物質）、更に水溶性物質、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルビロリドン、ポリビニルビロリドン及びポリビニルアセテートよりなるコポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロ

ビルメチルセルロースの添加物を含有することができる。固体、例えば滑石及び／又はステアリン酸マグネシウムを被覆物中に添加することも可能である。

ペレット粒、顆粒又は錠剤は有機酸（例えばクエン酸、酒石酸、マレインー、フマールー、アスコルビン酸）の添加物を加入混合させて含有することもできる。

被覆は有機溶剤中の溶液又は有機溶剤又は水中の前記物質の懸濁液の噴霧によつて行なわれる。この際更に他の助剤、例えば界面活性物質、顕料がその加工可能性の最適化のために添加されていてよい。

噴霧は例えば猪衣ガマ又は穿孔ガマ中で、又は空気懸濁法（Luftsuspensions-verfahren）（例えばグラット・滴動層装置（Giatt Wirbelschichtanlage）WLSD 5）で行なわれる。被覆はコアサベーション法で行なうこともでき、この際いわゆる微小カプセルが生成される。

3. アセラステン及び例えば酢酸セルロース 70～90重量%及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（30～10重量%）よりなる半透膜を有する1種又は数種の浸透活性物質（例えばマンニット、ソルビット）を含有する圧縮形成剤、錠剤、顆粒の被覆。

浸透活性物質としては更に次のものが重要である：半透膜を介して外液に対して浸透圧勾配を生じさせる有機及び無機化合物又は可溶物質。浸透作用を有する試薬又は浸透作用を有する化合物は硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、磷酸水素カリウム、尿素、蔗糖及び同様のものを包含する。他の浸透作用を有する試薬は米国特許（U.S.—P.S.）第3854770号、第4077407号及び第4235236号明細書から公知である。

浸透性及び逆浸透性のためのポリマーとして公知である半透性物質としては例えば次のものが重要である：アクリル酸セルロース、ジアク

被覆は前記の物質の水性分散液の凝固によつて（作用物質を分散液と混合しあつ水を乾燥によって除去することにより）行なうこともできる。

被覆された作用物質粒子及び被覆された顆粒を打錠して錠剤にし、被覆されたペレットを硬質ゼラチンカプセルに詰めることができる。

作用物質粒子又は作用物質粒子を含有する顆粒の被覆の際には、ペレットにおけるよりもつと被覆物質を通例使用する、それというのも被覆されねばならない表面は実際にペレットにおけるよりも大きいからである。

作用物質1重量部に対して被覆物質0.001～800重量部を使用することができる。作用物質1部及び被覆材料0.005～500重量部の重量比が有利であり、作用物質1重量部当り被覆材料0.01～200重量部が特に極めて有利である。被覆物質の盛布は高めた温度で、殊に空気流中で行なわれる。供給空気温度例えば70～90°C；排出空気温度例えば40°Cまで。

リル酸セルロース、トリアクリル酸セルロース、酢酸セルロース、ジ酢酸セルロース、トリ酢酸セルロース、β-グルカンーアセテート、アセトアルデヒドジメチルアセテート、セルロースーアセテート-エチルカルバメート、ポリアミド、ポリウレタン、スルホン化ポリスチロール、セルロースーアセテート-フタレート、セルロースーアセテート-メチルカルバメート、セルロースーアセテート-スクシネート、セルロースーアセテート-ジメチルアミノアセテート、セルロースーアセテート-クロルアセテート、ジパルミチン酸セルロース、セルロース-ジオクタノエート、セルロース-ジカブリレート、セルロース-ジペンタノート、セルロースーアセテート-パレレート、セルロースーアセテート-p-トルオールスルホネート、セルロースーアセテート-トーブチレート、エチルセルロース、米国特許（U.S.）第3173876号、第3276586号、第3541005号、第3541006号及び第3546142号明

細書に記載されているような、多陽イオン (Polykation) 及び多陰イオン (Polyanion) の共通の沈殿により生成されている選択的浸透性ポリマー。

このような半透膜での被覆は例えば西ドイツ国特許公開 (D E - A) 第 3310081 号又は西ドイツ国特許公開 (D E - A) 第 3310096 号明細書に依り行なうこともできる。

浸透活性物質の割合は、アセラステン 1 重量部に関して、10 ~ 800 重量部、殊に 20 ~ 600、特に極めて有利に 50 ~ 400 重量部であつてよい。被覆物質は、半透膜が 50 ~ 500 μm、殊に 100 ~ 300 μm 厚であるまで塗布される。

作用物質及び浸透活性物質の加工は室温及び 80 °C の間で行なわれてよい。解除率の調整のために例えばレーザー光線に依り膜壁に孔をあけ、従つてそれから製造された錠剤を水性液体に入れた後に作用物質は移入する液体によつて溶解もしくは膨潤されかつ孔を通りて圧し出さ

つて特微付けられる微細孔ポリスルホン、ハロゲン化ポリビニリデン、ポリクロルエーテル、アセタールポリマー、ジカルボン酸又は無水物をアルキレンポリオールでエステル化することによつて製造されるポリエステル、ポリアルキレンスルファイト、フェノール性ポリマー、ポリエステル、水に対する減少した透過性及び生物学的液体を有する置換されたアンヒドログルコース単位を有する微細孔多糖類、不齊多孔ポリマー、網状化オレフィンポリマー、減らされた密度を有する疎水性又は親水性微細孔ホモポリマー、コポリマー又は共重合体 (Interpolymer) 並びに米国特許 (U S - P S) 第 3595752 号、第 3643178 号、第 3654066 号、第 3709774 号、第 3718532 号、第 3803601 号、第 3852224 号、第 3852388 号及び第 3853601 号明細書中；英國特許 (G B - P S) 第 1126849 号明細書中及びケミカル・アブストラクツ (Chemical Abstracts) 71 卷、427 F.

れる。半透層の塗布は例えば供給空気温度 70 ~ 90 °C で行なわれる。

場合により、半透膜はもう 1 つの微細孔層を有するもしくは微細孔物質を加えられていてよい (これについては西ドイツ国特許公開公報 (Deutsche Offenlegungsschrift)

第 3310081 号明細書、例えば 7 ~ 17 頁参照)。

微細孔層の製造のために適当である物質は、例えばカルボネート基がポリマー鎖中で繰り返す炭酸の線状ポリエステルよりなるポリカルボネート、ジヒドロキシ芳香族化合物、例えばビスフェノールのホスゲン化により製造されている微細孔物質、微細孔ポリ塩化ビニル、微細孔ポリアミド、例えばポリヘキサメチレン-アジピン酸アミド、ポリ塩化ビニル及びアクリルニトリルから生成されているものを含む微細孔モダクリルポリマー (Modacrylpolymer)、微細孔ステロール-アクリルモノマー及びそのコポリマー、直鎖中のジフェニレンスルホンによ

22573 F、1969 年に記載されている物質を包含する。

微細孔層の製造のための他の微細孔物質はポリウレタン、網状化の鎖延長されたポリウレタン、ポリイミド、ポリベンズイミダゾール、コロジョン、再生蛋白質、半固体の網状化ポリビニル-ビロリドン、高分子電解質ゾルへの多価陽イオンの拡散により製造されている微細孔物質、ポリスチロールの微細孔誘導体、例えばナトリウムポリスチロールスルホネート、ポリビニルベンジル-トリメチルアムニウム-クロリド、微細孔アクリル酸セルロースを包含しがつ同様の微細孔ポリマーが米国特許 (U S - P S) 第 3524753 号、第 3565259 号、第 3276589 号、第 3541055 号、第 3541006 号、第 3546142 号、第 3615024 号、第 3646178 号及び第 3852224 号明細書から公知である。

微細孔層の製造に適当である孔形成体は固体及び孔形成液体を包含する。この際に使用され

る孔形成体という表現は、微細通路を形成する物質も包含しあつ孔形成体の除去は2種の種類になりうる。孔形成液という表現は本明細書の範囲では半固体及び粘性液体を包含する。孔形成体は無機又は有機であつてよくかつ層形成ポリマーは一般に孔形成体5~70重量%、特に20~50重量%含有する。孔形成体という表現は固体に対しても並びに液体に対しても、有効な開口細胞状の微細孔層の形成下に、通用周囲に存在する液体を通つて微細孔膜の前駆体から溶出され、抽出され又は浸出され得る物質を包含する。孔形成固体は約0.1~200μmの粒度を有しあつアルカリ金属塩、例えば炭酸リチウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸カリウム、磷酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム及び同様のものを包含する。有機化合物、例えば糖、サツカロース、グリコース、フルクトース、マンニット、マンノース、ガラクトース、ソルビット及び同様のものを包含むサツカリド。可溶ボリ

特に10~18C-原子)と1価の脂肪族アルコール(1~20C-原子)とのエステル、カルナウバ蠟、蜜蠟、鎖長 $C_8H_{17}OH \sim C_{30}H_{61}OH$ 、特に $C_{12}H_{25}OH \sim C_{24}H_{49}OH$ の脂肪アルコール(直鎖又は分枝鎖の)。

ポリマー、例えばポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリアクリル酸(カーボボール[®])；メタクリル酸及びメタクリル酸エステルよりなる陰イオン重合体(ユードラヤット[®]L、ユードラヤット[®]R)、トリメチルアンモニウム-メタクリレートとのアクリル-及びメタクリル酸-共重合体(ユードラヤット[®]R L、ユードラヤット[®]R S)。

アクリル酸エチル-及びメタクリル酸メチルエステルの共重合体(ユードラヤット[®]NE30D)、アクリル酸、メタクリル酸並びにそれらのエステルよりなる共重合体(遊離カルボキシル基対エステル基の比1:1)(ユードラヤット[®]L 30D)、ポリエチレン、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ醇酸、ポリ乳酸、乳酸及びグリ

マー、例えばカーボワックス、カーボポール(Carbopol)及び同様のものを使用してもよい。更に孔形成剤はジオール、ポリオール、多価アルコール、ポリアルキレングリコール、ポリグリコール、ポリ(α -ω)-アルキレンジオール及び同様のものを包含する。

4. アセラスチン作用物質の次の物質又はこれらの物質の混合物への着床又は結合：

消化性脂肪、例えば飽和脂肪酸 $C_8H_{16}O_2 \sim C_{18}H_{36}O_2$ のトリグリセリド及びそれらの混合物、落花生油及び水素添加された落花生油、ヒマシ油及び水素添加されたヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、綿実油及び水素添加された綿実油、トウモロコシ油、小麦胚芽油(Weizenkeimöl)、ヒマワリ油、タラ肝油、パルミチナー及びステアリン酸のグリセリンとのモノ-、ジ-、トリエステルの混合物、グリセリントリオレエート、ジグリコールステアレート、ステアリン酸。

不消化性脂肪もしくは脂肪族物質、例えば脂肪族飽和又は不飽和脂肪酸(2~22C-原子、

コレ酸よりなるコポリマー(製造者:ベーリンガー・インゲルハイム(Boehringer Ingelheim)、乳酸及び酸化エチレンよりなるコポリマー、グリコール酸及び酸化エチレンよりなるコポリマー、乳酸及びヒドロキシ醇酸よりなるコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース-フタレート又はアセテートスクシネート；セルロースアセテートフタレート、微粉アセテートフタレート、並びにポリビニルアセテートフタレート；カルボキシメチルセルロース；メチルセルロース-フタレート、-スクシネート、-フタレート-スクシネート、メチルセルロース-フタル酸半エステル；ゼイン；エチルセルロース；シエラツク、グルテン；エチルカルボキシ乙酸セルロース；エタクリレート-無水マレイン酸-コポリマー；無水マレイン酸-ビニルメチルエテル-コポリマー；スチロール-マレイン酸-共重合体；2-エチルヘキシル-アクリレート-無水マレイン酸；クロトン酸-ビニルアセテート-コポリマー；グルタミン酸/

グルタミン酸エステルーコポリマー；カルボキシメチルセルロースグリセリンモノオクタノエート；セルロースアセテートスクシネート；ポリアルギニン；交差網状化アルギニート；交差網状化ゼラチン；

膨潤物質、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(ファルマコート Pharmacoat)、メトセル(Methocel)エーメチルセルロースのプロピレングリコールエーテル)、アルギン酸及びその塩(Na⁺、Ca²⁺塩、同様にアルギン酸ナトリウム及びカルシウム塩よりなる混合物、例えばCaHPO₄)、微粉、カルボキシメチル酸粉、カルボキシメチルセルロース及びそれらの塩(例えばNa-塩)、ガラクトーマンナン、アラビアゴム、カラヤゴム、ガツチゴム、聚天、カラゲーン、キサンタンゴム、グアーゴム及びそれらの誘導体、イナゴマメの粉、プロピレングリコールアルギニート、ペクチン、トラガント。

に無菌にするか又は場合により調味剤及び／又は沈殿抑制剤、例えば高分散性の二酸化珪素(例えばエーロジル(Aerosil)[®])の添加後に均質化しかつピンに詰める。

b) アゼラスチンを前記の脂肪、ポリマー又は膨潤物質又はこれらの物質の混合物と、同じく熱の作用下で、混合しかつ場合により他の助剤の添加後に混合物を打錠して錠剤にするか又はペレットに成形することによる。

c) アゼラスチンを水又は有機溶剤、例えばエタノール、酢酸エチル、アセトン又はイソプロパノール中の前記脂肪又はポリマーの溶液と混合し、場合により賦形剤、例えばセルロースと混合し、並びに次いで溶剤を蒸発させかつ得られる作用物質着床物を他の助剤と混合しかつ成形体、例えば錠剤又はペレットに加工することによる。

d) アゼラスチン及び前記の膨潤物質よりなる混合物を有機溶剤、例えばエタノール、酢酸エチル、アセトン又はイソプロパノールで、場合

これららの遮延成分においてはアゼラスチン1重量部に対して遮延成分1～800重量部、殊に1.5～600重量部、特に極めて有利に2.0～400重量部を使用する。これらの調製剤の製造は18℃～80℃の温度で行なわれる。

これらの投薬形の製造を次のように行なうことができる：

a) アゼラスチン又はその塩を前記の脂肪又は脂肪様物質又はその混合物中に、同様に前記の物質の溶融下に、溶解又は分散させ、かつ引続いて再冷却し、粉碎し、結合により他の物質、例えば前記の水溶性又は水に膨潤可能な物質を添加しかつ打錠して錠剤にすることによる。溶融物の冷却及び粉碎は1工程で結合することもできる、すなわち溶融物を冷却水に分散させるとか又は噴霧凝固させることによる。遮延化剤として前記の油を使用する場合には、アゼラスチンもしくはその塩を油中に溶解又は膨潤させかつ場合によりアルミニウムモノステアレートを2%まで添加した後にアンプルに詰め、かつ次

により結合剤、例えばポリビニルピロリドン又はポリビニルピロリドン及びポリ酢酸ビニルよりなるコポリマーの添加下に、湿らせ、得られる混合物を顆粒化し、次いで乾燥し、場合により他の助剤を添加しかつ混合物を打錠して錠剤にすることによる。

b) アゼラスチンを分子量200～1500のポリエチレングリコール中の天然一又は人工樹脂、例えばシエラツク又はポリ酢酸ビニルの溶液と混合し、場合により他の助剤、例えばステアレート又は膨潤剤を添加しかつ得られる組成物を軟一又は硬質ゼラチンカプセルにつめることによる。

医療調製剤の製造は自体公知の方法で極めて一般的に行なわれ、この際遮延成分のはかに公知で常用の製薬学的助剤並びに他の常用の賦形剤及び希釈剤を使用してよく、この際遮延成分として挙げられた助剤は更に他の作用を發揮することもでき、例えば離型剤(Formtrennmittel)として又は崩解剤(Sprengmittel)として作

用する。このような賦形ー及び助剤としては例えば次の文献個所で製薬学、化粧法及び隣接分野のための助剤として推奨されもしくは挙げられている物質が重要である：ウルマンス・エンサイクロペディエ・デア・テヒニツシエン・ヒエミー（ Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie ）4巻（ 1953 年）、 1 ~ 39 頁；ジャーナル・オブ・ファルマシューティカル・サイエンセス（ Journal of Pharmaceutical Sciences ）52巻（ 1963 年）、 918 頁以降、クゼツチュ（ H.v. Czetsch ）ーリンデンバールト（ Lindenwald ）、ヒルフーストツフエ・フュア・ファルマツイエ・ウント・アングレンツエンデ・ゲビイテ（ Hilfestoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete ; Pharm. Ind. 2 号、 1961 年、 72 頁以降； フィードレル（ Dr. H.P. Fiedler ）、レキシコン・デア・ヒルフーストツフエ・フュア・ファルマツイエ（ Lexikon der Hilfestoffe für Pharmazie ）、コスマチック・ウント・アング

よりなる重合体及び／又はビニルピロリドン及び酢酸ビニルよりなる共重合体、脂肪族飽和又は不飽和脂肪酸（ C - 原子 2 ~ 22 、特に C - 原子 10 ~ 18 ）と 1 価の脂肪族アルコール（ C - 原子 1 ~ 20 個）又は多価アルコール、例えばグリコール、グリセリン、ジエチレングリコール、ペンタエリスリット、ソルビト、マンニット等（これらは場合によりエーテル化されていてもよい）とのエステル、安息香酸ベンジル、ジオキソラン、グリセリンホルマール、テトラヒドロフルフリルアルコール、 C₁ ~ C₁₂ - アルコールとのポリグリコールエーテル、ジメチルアセトアミド、ラクタミド、ラクテート、炭酸エチル、シリコン（特に平均粘性のポリジメチルシロキサン）、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、磷酸カルシウム、磷酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、アラビアゴム、アルギン酸、ステアレート、脂肪及び同様に作用する物質である。

投薬形はその他に界面活性物質を含有してよ

レンツエンデ・ゲビイテ（ Kosmetik und angrenzende Gebiete ）、 2 版、エディティオ・カントー（ Editio Cantor ）、ビュルテンベルグ（ Würtemberg ）のオーレンドルフ（ Aulendorf ） 1981 年。

常用の助剤、賦形剤及び希釈剤の例は、ゼラチン、天然糖、例えば蔗糖又は乳糖、レシチン、ペクチン、澱粉（例えばトウモロコシ澱粉並びに澱粉誘導体、シクロデキストリン及びシクロデキストリン誘導体、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸、チロース（ Tylose ）、滑石、ヒカゲノカズラ属（ Lycopodium ）、珪藻（例えばコロイド状）、果糖、トラガント、塩化ナトリウム、ステアレート、特に飽和の 12 ~ 22 個の C - 原子を有する脂肪酸のマグネシウム及びカルシウム塩（例えばステアレート）、平均分子量 200 ~ 20000 、特に 200 ~ 5000 、特に 200 ~ 1000 を有するポリエチレングリコール又はそれらの混合物及び／又はビニルピロリドン

い。例として次のものが挙げられる：アルカリ石鹼、例えば高級脂肪酸のアルカリ金属塩（例えば、パルミチン酸 - Na 、ステアリン酸 - Na ）又はそれらの誘導体（例えば Na - リチノレート硫酸エステル）；高級脂肪アルコールと硫酸又はクロルスルホン酸との反応により生成しがつ例えばナトリウム塩として使用される硫酸化（ sulfuriert ）化合物又はスルホン化化合物（例えばラウリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ナトリウム、ステアリル硫酸ナトリウム、セチルスルホン酸ナトリウム）；胆汁酸の塩；サボニン；四級アンモニウム化合物；ソルビタンの部分脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビタンの部分脂肪酸エステル及び脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンのソルビトールエーテル；ポリオキシエチレンの脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンの脂肪アルコールエーテル；蔗糖の脂肪酸エステル；ポリグリセロールの脂肪酸エステル；蛋白質；レシチン。

特に圧縮錠剤（ Komprimat ）を製造すべき

場合には、投薬形はセルロースを含有してもよい。そのようなものとしては次のものが重要である：精製セルロース（例えばエルセマ（Elcema）[®]として市販）又は例えばアビセル（Avicel）[®]の名で市販されている微晶質セルロース。しかし結合剤作用を有する他の顎料、例えば糊酸水素カルシウム、乳糖、澱粉（例えば馬鈴薯澱粉、トウモロコシ澱粉、変性澱粉、例えばスター（Starch）1500／コロルコン（Colorcon）、ブドウ糖、マンニット、蔗糖を使用することもできる。

更に投薬形は沈殿抑制剤、例えば表面積50～500m²/g、特に100～400m²/g（BET法により測定）を有する高分散性の珪酸を含有してよい。これは市販で、例えばエーロジル（Aerosil）[®]の名で得られる。

更に投薬形中の離型剤の使用が重要である。そのようなものとして次のものが挙げられる：滑石又はシリコン化滑石、ステアリン酸カルシウム及びマグネシウム、ステアリン酸、パラ

エチレンジアミノテトラ酢酸）等の添加が可能であり並びに酸、例えばクエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸の添加が可能である。

抗酸化剤としては例えばピロ亜硫酸ナトリウム、システィン、アスコルビン酸及びそのエステル（例えば一パルミテート）、フラボノイド、没食子酸、没食子酸-アルキルエステル、ブチルヒドロキシアニソール、ノルジヒドログアイアレチン酸（Nordihydroguajaretseure）、トコフェロール並びにトコフェロール+協力剤（重金属が錯化によつて結合する物質、例えばレシチン、アスコルビン酸、クエン酸、糊酸）を使用する。

保存剤としては例えばソルビン酸、ヨーヒドロキシン安息香酸エステル（例えば、低級アルキルエステル）、安息香酸、安息香酸ナトリウム、トリクロルイソブチルアルコール、フェノール、クレゾール、塩化ベンゼトニウム及びホルマリソ誘導体がこれに該当する。

助剤のための可塑剤としては次のものが重要

フイン、硬化脂肪及び油、シリコン油エマルジョン。

他の助剤としては分解をひき起す物質（いわゆる崩解剤）が重要であり、例えば交差網状化ポリビニルビロリドン、ナトリウムカルボキシメチル澱粉、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ホルムアルデヒドゼラチン、ホルムアルデヒドカゼイン、ポリアクリル酸及びウルトラアミロペクチン（Ultraamylopektin）。

溶液及び懸濁液の製造には例えば水又は生物学的に認容性の有機溶剤、例えばエタノール、1, 2-プロピレングリコール、ポリグリコール及びそれらの誘導体が重要である。注射可能な溶液又は懸濁液には例えば無害の腸管外で認容性の希臘剤又は溶剤、例えば、水、1, 3-ブタンジオール、エタノール、1, 2-プロピレングリコール、水と混合したポリグリコール、リンガー（Ringer's）浴液、等張性の食塩浴液が重要である。

更に安定剤、色料、抗酸化剤及び錯化剤（例

である：クエン酸及び酒石酸エステル（アセチルトリエチル、アセチルトリプチル、トリプチル、トリエチルーシトレイト）；グリセリン及びグリセリンエステル（グリセリンジアセテート、一トリアセテート、アセチル化のモノグリセリド、ヒマン油）；フタル酸エステル（ジブチル、ジアミル、ジエチル、ジメチル、ジプロピル、D-(2-メトキシ-又はエトキシエチル)-フタレート、エチルフタリル-及びブチルフタリルエチル-及びブチルグリコレート）；アルコール（プロピレングリコール、種々の鎖長のポリエチレングリコール）、アジペート（ジエチル、ジ(2-メトキシ-又はエトキシエチル)アジペート）；ベンゾフェノン；ジエチル-及びジブチルセバセート、-スクシネット、-タルトレート；ジエチレングリコールジプロピオネット；エチレングリコールジアセテート、-ソブチレート、-ジプロピオネット；トリブチルホスフエート、トリブチリン；ポリエチレングリコールソルビ

タンモノオレエート；ソルビタンモノオレエート。

遅延成分もしくは被覆物質の塗布のために、水性溶剤、アルコール、ケトン、エステル、エーテル、脂肪族炭素、ハロゲン化された溶剤、環状脂肪族芳香族、複雑環溶剤及びそれらの混合物を使用することができる。典型的な溶剤は特にアセトン、ジアセトンーアルコール、メタノール、エタノール、イソプロピルーアルコール、ブチルーアルコール、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ヨーブチル、メチルイソブチルーケトン、メチループロピルーケトン、ローへキサン、ローへプタン、エチルーグリコールーモノエチルーエーテル、エチレンーグリコールーモノエチルアセテート、メチレンージクロリド、エチレンージクロリド、ブロピレンージクロリド、四塩化炭素、ニトロエタン、ニトロプロパン、テトラクロルエタン、エチルーエーテル、イソプロピルーエーテル、シクロヘキサン、シクローオクタン、ベンゾー

前記の单一用量を1日当たり1～5回、殊に1～3回、特に1～2回使用してよく、

b) 腸管外で使用すべき投薬形（静脈内、筋内、皮下、腹膜内）では、

アゼラスチン作用物質0.1mg～500mg、殊に0.2mg～400mg、特に0.5～250mgであり、

前記の单一用量を1ヶ月当たり1回（例えば皮下で適用すべき場合）から1日当たり3回、殊に1ヶ月当たり1回から1日当たり2回、特に1ヶ月当たり1回から1日当たり1回投与してよく、

c) 皮膚に使用すべき投薬形（例えば硬膏）では、

アゼラスチン作用物質5mg～500mg、殊に10mg～3000mg、特に30mg～2000mgであり、

前記の单一用量を1日当たり1回から1ヶ月当たり1回、殊に全3日間に1回から全3週間に1回、特に週1回から全2週間に1回投与してよ

ル、トルオール、ナフサ、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、水及びそれらの混合物例えばアセトン及び水、アセトン及びメタノール、アセトン及びエチルアルコール、メチレンージクロリド及びメタノール及びエチレンージクロリド及びメタノール並びにそれらの混合物である。この溶剤は被覆工程中に再び除去される。本発明による投薬形は製法に関係なく、それが作用物質アゼラスチン又はその生理学的に認容性の塩を解除速度1時間当たり0.05～5mgで体液に放出もしくはこれに移らせるなどを特徴とする。

投薬表示は常に塩基としてのアゼラスチンに關係する；アゼラスチンの塩を使用する場合は分子量に相応して換算する。

本発明による調製剤中のアゼラスチン作用物質の含量は、

a) 経口使用すべき投薬形では、

アゼラスチン作用物質0.1mg～50mg、殊に0.2mg～30mg、特に0.5mg～20mgであり、

い。

特に有利な遅延成分は次のものである：

a) 鹿イオン交換体

ポリ(ステロール、ジビニルベンゾール)スルホン酸ナトリウム(例えばアンバーライト(Amberlite)[®] IRP 69)。アゼラスチン(塩基)1部に対して例えばアンバーライト[®] IRP 69 3～10部を使用する。

b) 被覆物質

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート

アゼラスチン1部に対してヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート5.5
(1.5～3部)

エチルセルロース

アゼラスチン1部に対してエチルセルロース0.1～1部

ユードラキット樹脂(例えばユードラキット[®] RS)

アゼラスチン1部に対してユードラキット[®]

R S 0.01 ~ 0.1 部

c) 浸透作用を有する作用物質含有の核及び退出口を有する半透層：

酢酸セルロース 8.2 % 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 1.8 % よりなる 1.00 ~ 3.00 mm 厚層での被膜

d) 封入物質

ヒドロコロイド (Hydrokolloid)、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース：

アゼラスチン 1 部に対しヒドロコロイド 2 ~ 1.0 部

ユードラヤット[®] R S :

アゼラスチン 1 部に対しユードラヤット[®] R S 1.0 ~ 1.5 部

グリセリンジトリパルミトステアレート (例えばプレシロール・アト (Precirol Ato)5) アゼラスチン 1 部に対しプレシロール・アト 5 1 ~ 1.0 部。

1 時間当たり 0.05 ~ 5 mg の請求された作用物質放出は明細書中の相応する記載と結びついた

ロピルメチルセルロース (2 % の水溶液：

4.000 cP (市販品：例えばメトセル (Methocel) K 4 M プレミウム (Premium))

9.60 g、噴霧乾燥された乳糖 13.20 g 及びステアリン酸マグネシウム 2.0 g と、混合しつつ混合物を重量 1.20 mg、直徑 6 mm 及び曲半径 6 mm の錠剤に打錠する。

それに関連して錠剤に常法により、胃液可溶の又は胃液浸透性のもしくは胃液抵抗性の薄膜被膜を備えることができる。

胃液抵抗被膜の製造のために、錠剤 1000 g に次の懸濁液約 1000 g を例えれば糖衣釜中で噴霧させる：

アセトン 48.0 g 中にセルロースアセテートフタレート 6.3 g を溶かす。この溶液にフタル酸ジエチルエスティル 2.1 g、ジクロルメタン 3.0 g 及びメタノール 13.1 g を加入する。得られる溶液中に二酸化チタン 4.4 g を均質に懸濁させる。

噴霧は連続して行なわれ、この際噴霧相の間

方法請求の手段により所望の範囲で適応する。この範囲内で一定の放出速度が達成されねばならない場合には、例えば次のように行なつてよい：

1. 記載された方法での作用物質の被膜もしくは封入の製造。

2. 放出媒体として 0.1 N HCl (2 時間) 及び磷酸塩緩衝液 pH 6.8 (統いて) の使用下での投薬形からの作用物質放出の試験。

3. a) 放出が高すぎると判明する場合：

遅延成分の割合の増加及び/又は水溶性の助剤の割合の低下。浸透活性物質の割合の低下。

b) 放出が低すぎると判明する場合：

遅延成分の割合の低下及び/又は水溶性助剤の割合の増加。浸透活性物質の割合の増加。

一般に 1 時間当たりアゼラスチン 1 mg の放出速度が望まれる。

[実施例]

例 1：

アゼラスチン塩酸塩 1.00 g をヒドロキシプロピルメチルセルロース (2 % の水溶液：

で加熱乾燥空気を吹き込ませる。

遅延錠剤はアゼラスチン塩酸塩 5 mg を含有する。

例 2：

アゼラスチン塩酸塩 1.2 g、ユードラヤット[®] RSPM 2.0 g、滑石 2.50 g 及び乳糖 2.00 g を混合しつつ混合物にグリセリントリアセテート (商標例えはトリアセチン (Triacetin)) 1.27 g 及びユードラヤット[®] R S 1.2.5 (1.27.3 g) よりなる混合物約 1.40 g で湿らせる。湿润組成物をメッシュ巾 1 mm の篩を通して常法で顆粒化しつつ室温での乾燥後に糖衣釜中でユードラヤット[®] R S 1.2.5 (9.09 g) 及びトリアセチン 9.1 g よりなる混合物を噴霧ビストルを用いて噴霧する。得られる乾燥顆粒を他の助剤の添加なしに、重量 3.00 mg 及び直徑 1.0 mm の両凸の錠剤に打錠する。

錠剤は遅延錠剤におけるアゼラスチン塩酸塩 5 mg を含有する。

例 3：

アゼラスチン HCl 50 g を酒石酸 100 g、乳糖 250 g、微晶質セルロース(アビセル(Avicel)PH101)10 g 及びヒドロキシプロピルセルロース(5%の溶液の粘度: 75~150 cps(例えば市販名: クルセル(Klucel)LF))7 g を混合しつつ混合物をヒドロキシプロピルセルロース(5%の水溶液の粘度: 75~150 cps(例えば市販名: クルセルLF))の6.25%の水溶液60 g とこねる。湿潤組成物を孔径1 mm の穿孔金属薄板を通して圧縮しつつ生じた索状物を球状化機(Spheronizer)一盤上で処理により常法で分割しつつ丸くする。得られるペレットを乾燥しつつ篩分する。篩画分800~1200 μm のペレット300 g を、クロロホルム720 g 中のエチルセルロース(商標: エトセル・タイプ(Ethocel Type)N 22)42.5 g 及びポリエチレングリコール1500(商標例えはカーポワックス1540)37.5 g よりなる溶液で滴動噴装置中で噴霧により被膜する。

(ヘベルライン(Heberlein)破壊強度試験器)

錠剤はアゼラスチン HCl 5 mg を含有する。

USP XXI(ディスソリューションテスター・アパラツス(Dissolutiontester Apparatus)2、溶解媒体: 0.1 N HCl 500 ml、回転数: 120 Upm)の装置中の作用物質放出は次のようである:

(作用物質放出の表示(%))

	調 剂		
	1	2	3
5分後	4	31	50
60分後	20	76	100
120分後	36	96	
180分後	55		
240分後	74		
300分後	86		
360分後	93		

例 5 :

アゼラスチン塩酸塩100 g、酒石酸200 g、

前記で得られる被膜ペレット50 mg を3の大きさの硬質ゼラチンカプセルに詰める。

硬質ゼラチンカプセルは遅延調製におけるアゼラスチン塩酸塩4.4 mg を含有する。

例 4 :

本発明による投薬形の製造は膨潤物質中の封入によつて行なわれる:

次の物質を混合する:

(表示はグラム)

	調 剂	1	2	3
アゼラスチン塩酸塩	50	50	50	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (=メトセルK 4 M)	480	192	96	
乳 糖	660	948	1044	
ステアリン酸マグネシウム	10	10	10	

混合物を打綻機上で重量120 mg 及び直径6 mm の平面錠剤に打綻する。

厚さ mm	3.25	3.15	3.05
破壊強度(N)	47	48	50

乳糖500 g 及び微晶質セルロース700 g を混合しつつ精製水約700 g とこねる。湿潤組成物を孔径1 mm の穿孔金属板を通して圧縮しつつ生成した索状物を球状化機一盤上での処理により常法で分割しつつ丸くする。得られるペレットを乾燥しつつ篩分する。

篩画分800~1250 μm のペレット1000 g に次により製造される懸濁液を噴霧する:

精製水190 g 中にポリソルベート(Polysorbate)80(0.6 g)を溶かしつつ溶液中にトリエチルシトレイト40 g を乳化させる。得られる乳化液に、少量のトリメチルアンモニウムエタクリレートクロリドを有するアクリルー及びメタクリル酸エステルよりなる共重合体(=ニュードラヤット(R 830 D)の30%の水性分散液800 g)を添加しつつ約10分間攪拌する。

精製水860 g 中に滑石109.2 g 及びシリコン消泡油(シメチコン(Simethicone)0.2 g

を懸濁させる。この懸濁液を前記で得られた分散液中に攪拌混入する。

それで得られるラツカーラー懸濁液のペレット上への塗布は常法で、例えば渦動層噴霧造粒機の使用下で供給空気温度40～50℃及び退出空気温度最高40℃で行なわれる。ペレットの乾燥は同じ条件下で行なわれる。

乾燥ペレットの総重量が10428になるような多くの量の前記のラツカーラー懸濁液によつて噴霧される。

塗布されたペレットを3の大きさの硬質ゼラチンカプセル中に78.1mgの量で詰める。硬質ゼラチンカプセルは遅延調製におけるアゼラスチン塩酸塩5mgを含有する。USP XXIの装置(ディスソリューションテスター・アバラツス2、分解媒体：0.1N HCl 500ml、回転速度：120 rpm)中でのカプセルからの作用物質の放出は次の通りである：

1時間後	3.0 mg ≈ 60%
2時間後	4.5 mg ≈ 90%

の大きさの硬質ゼラチンカプセル中に詰められる場合には、硬質ゼラチンカプセルは遅延調製におけるアゼラスチン塩酸塩1mgを含有する。USP XXIの装置におけるカプセルからの作用物質の放出は次の通りである(例5におけるような試験の際の条件)：

1時間後	0.05 mg ≈ 5%
2時間後	0.10 mg ≈ 10%

すなわち作用物質放出は1時間当たり0.05mgである。

例8：

各々強酸性の陽イオン交換体に結合した、アゼラスチン6mgを有するカプセル又は5ml中にアゼラスチン6mgを有する懸濁液。

アゼラスチン塩酸塩8.48gを精製水4l中に溶かす。この溶液にステロールスルホン酸-ジビニルベンゾール-共重合体(網状化度8%)⁽⁴⁰⁾(市販品：例えばアンバーライト IR 120) 7.15gを懸濁させかつ懸濁液を3時間攪拌する。次いで懸濁液をガラス吸引濾過器を通して

すなわち作用物質放出は1時間当たり3mgである。

例6：

例5に記載したように作業するが、ただ乾燥ペレットの総重量が11278になるような多くの量で、例5に挙げたラツカーラー懸濁液によつて噴霧される。次いで被覆ペレットを3の大きさの硬質ゼラチンカプセル中に84.5mgまで詰める。硬質ゼラチンカプセルは遅延調製におけるアゼラスチン塩酸塩5mgを含有する。USP XXIの装置中のカプセルからの作用物質の放出は次の通りである(例5におけるような試験の際の条件)：

1時間後	0.25 mg ≈ 5%
2時間後	0.50 mg ≈ 10%

すなわち作用物質放出は1時間当たり0.25mgである。

例7：

例6に記載したように作業する。

例6で得られるペレット16.9mgによつて3

漉過しつつ得られる滤液を精製水そのつど300mlで2回洗浄しつつ洗浄水を良好に吸引漉過する。

ゼラチン(等電点6～7.6、分子量25000～35000)(市販品：ゼリタ(Gelita)⁽⁴¹⁾、ドイチエ・ゼラチンファブリケン(Deutsche Gelatinefabriken)、エベルバッハ(Eberbach)/ネッカー(Neckar))5gをピーカー中に精製水800g中の1規定の塩酸5gの溶液中に溶かす。前記で得られた滤液を溶液中に懸濁させかつ懸濁液を1時間攪拌する。次いで懸濁液をガラス吸引漉過器を通して濾過しつつ得られる滤液を精製水そのつど200mlで2回洗浄しつつ洗浄水を吸引漉過する。

滤液を60℃で乾燥させる。乾燥生成物を4の大きさの硬質ゼラチンカプセル中に62mgまで詰める。

硬質ゼラチンカプセルは、強酸性の陽イオン交換体に結合したアゼラスチン6mgを含有する。

5ml中にイオン交換体に結合したアゼラスチ

ン6%を含有するシロップ剤を次のようにして得る：

精製水7.4kgを90~95°Cに加熱しあつそれによりプロピル-4-ヒドロキシベンゾエート0.002kg及びメチル-4-ヒドロキシベンゾエート0.013kgを溶かす。70°Cに冷却した溶液にヒドロキシエチルセルロース(平均重合度：250)0.020kg及び蔗糖3.0kgを溶かす。

25°Cに冷却後、キイチゴー香料3g及び変性糊粉(スターチ(Starch)1500)⁽¹⁾/コロルコン(Colorcon)0.2kgを攪拌下で溶解もしくは懸濁させる。懸濁液に乾燥させた、アゼラスチン負荷のイオン交換体124gを攪拌混入する。引続き懸濁液に精製水を11.0kg(10Lに相当する)まで満たす。

USPXXIの装置(ディスクリューションスター、アパラツス2、分辨媒体塩化ナトリウム500mL(0.9%)、回転速度：100rpm)におけるカプセル又は懸濁液5mLからの作用物

質の解除は次の通りである：

1時間後	25%
2時間後	40%
3時間後	50%
4時間後	58%
5時間後	65%
6時間後	69%
7時間後	72%
8時間後	75%

この際毎時間分解媒体を新しくする；放出のための得られる値を加算する。

代理人 弁理士 矢野敏雄

